Aus dem städtischen Augustahospital zu Köln.
(Abteilung des Herrn Prof. Dr. Matthes.)

Neuere Anschauungen über Aetiologie und Therapie der progressiven perniciösen Anämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Helmuth Joseph,
Medicinalpraktikant
aus Halberstadt.

Leipzig.
Druck von Bruno Georgi
1906.

Der medizinischen Fakultät zu Leipzig vorgelegt und zum Druck genehmigt am 10. April 1906.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Marchand.

Meinen Eltern.

Als progressive perniciöse Anaemie bezeichnet man heutzutage eine Erkrankung, deren klinisches Symptomenbild zuerst Biermer erkannt und in scharfen Zügen gezeichnet hat. Seit Biermers Veröffentlichung haben sich zahlreiche andere Autoren bemüht, Licht in das Dunkel zu bringen, das über Aetiologie und Wesen dieser Krankheit lag, ohne dass es ihnen gelang, mehr als Hypothesen aufzustellen und einige Momente zu konstatieren, die in der Vorgeschichte der meisten Fälle eine Rolle spielen. Erst seitdem Ehrlich durch seine Blutuntersuchungen dem klinischen Befunde ein diagnostisch sicheres mikroskopisch-anatomisches Hilfsmittel zur Seite gestellt hat, und Schaumann in der Bothriocephalus-Anaemie eine Form der progressiven perniciösen Anaemie beschrieben hat, die ätiologisch klarer lag, wurde die Diskussion über das Wesen der Krankheit fruchtbarer. Zugleich boten jetzt therapeutische Bemühungen grössere Aussicht auf Erfolg, wenn auch die neuere hämatologische Literatur noch immer mehr die Aetiologie und Pathogenese als die Therapie der progressiven perniciösen Anaemie zum Gegenstand hat.

Im folgenden soll dargelegt werden, welche neuen Gesichtspunkte über Aetiologie und Pathogenese der progressiven perniciösen Anämie im letzten Jahrzent geschaffen, und welche Indikationen und therapeutischen Bestrebungen in der Behandlung der Krankheit heute massgebend sind.

Ein bedeutender Fortschritt auf dem Wege zur Klärung der Aetiologie ist es zweifellos, wenn man neuerdings versucht, in Analogie mit den Infektionskrankheiten auch bei der progressiven perniciösen Anämie die eigentliche causa morbi von einer die Erkrankung begünstigenden Disposition zu trennen.

Schon Biermer weist in seiner ersten Schilderung der Krankheit auf Momente hin, welche das Entstehen der progressiven perniciösen Anämie „begünstigen“ oder „bedingen“. Doch sucht er von diesen Momenten noch keineswegs andere rein ätiologische Faktoren, etwa Giftstoffe irgend welcher Art, zu unterscheiden. In seinem Bericht heisst es: „dass diese Krankheitsform im Kanton Zürich nicht zu den Seltenheiten gehört. Sie findet sich bei armen Leuten, besonders bei Weibern in den dreissiger Jahren, wo ausser schlechten Lebensverhältnissen auch die Puerperien eine begünstigende Rolle zu spielen scheinen. Indessen kommt sie auch bei jüngeren und älteren Individuen beider Geschlechter vor. Die jüngste Patientin war 18, die älteste Kranke 52 Jahre alt. Ungenügende und unpassende Nahrung, schlechte Wohnung, Säfteverluste, besonders verschleppte Diarrhöen, bisweilen auch Blutungen, pflegen der Krankheit vorauszugehen und sie zu bedingen. Das häufigste Moment war nach den bisherigen Beobachtungen in chronischen Diarrhöen mit oder ohne Magenstörungen zu finden. Chlorose scheint nur selten den Anfang zu machen, auch gehört ganz spontaner Beginn ohne klare Aetiologie zu den seltenen Ausnahmen. Mit Milzerkrankung steht das Leiden in keiner Verbindung, ebenso wenig mit Malaria. Die einzige Organerkrankung, welche bis jetzt in einigen Fällen als Ausgangspunkt der Anämie beschuldigt werden konnte, waren folikuläre Geschwüre des Dickdarms“.

Auch die Autoren, die sich nach Biermer mit der progressiven perniciösen Anämie beschäftigten, präzisieren ihre Ansichten über die eigentliche Aetiologie nur in der Weise,

dass sie zum Teil perniciöse Anämien, denen begünstigende Momente, wie die von Biermer genannten, vorausgehen, als sekundäre Anämien bezeichnen und daneben noch Fälle von sogenannter essentieller oder idiopathischer perniciöser Anämie anerkennen, also progressive perniciöse Anämien mit bekannter und unbekannter Ursache unterscheiden.

Erst die Darstellung der progressiven perniciösen Anämie von Lazarus lässt erkennen, dass sich ein Einblick in das Wesen der Krankheit nur erwarten lässt, wenn man einerseits eine disponierende Ursache, anderseits ein deletär wirkendes Agens als Bedingungen zur Erkrankung an perniciöser Anämie annimmt.

Den Begriff der Disposition zu klären, bemüht sich dann besonders Bloch. Er versteht darunter „entweder denjenigen Zustand, der vorhanden sein muss, damit ein scheinbar gesundes Individuum bei Einwirkung einer ganz bestimmten Schädlichkeit in einer charakteristischen Eigenschaft erkrankt; oder aber es besteht irgend eine latente oder manifeste Gewebsstörung oder allgemeine Erkrankung (z. B. Lues), durch welche das Individuum befähigt wird, auf den Einfluss einer weiteren Schädlichkeit hin in ganz bestimmter Weise zu reagieren.“

Bloch unterscheidet bei dieser konstitutionellen Schwäche also eine angeborene und eine erworbene Disposition. Jener, die er als primäre Schwäche der blutbildenden Organe definiert, misst er den Hauptwert zu, diese soll nur eine untergeordnete Rolle spielen und in einer Anzahl von Fällen als auslösendes oder Hilfsmoment dienen. Damit wird allerdings die ätiologische Trennung zwischen Disposition und einem der Krankheit eigentümlichen, mehr oder weniger einheitlichen schädigenden Agens illusorisch. Denn in der Annahme einer besonderen primären asthenischen Beschaffenheit der Blutzellen bildenden Organe, wie sie Bloch zur Auslegung seines Dispositionsbegriffes heran-

zieht, liegt schon in Fällen, wo Hilfsmomente wie schlechte hygienische Verhältnisse oder anderweitige, z. B. luetische, Erkrankungen mitsprechen, eine willkürliche Veschiebung des gewöhnlichen Begriffes der Disposition; in Fällen von sogenannter kryptogenetischer perniciöser Anämie aber wäre eine derartige Voraussetzung a priori, solange ihr alle Grundlagen fehlen, keine Erklärung, sondern nur eine Umschreibung der Tatsache, dass die Aetiologie der Krankheit auch mit Hilfe des Begriffes der Disposition noch immer ungeklärt bliebe.

Wenn die den modernen Anschauungen über die Infektionskrankheiten entlehnte Lehre von der Disposition für die Kenntnis der progressiven perniciösen Anämie fruchtbar gemacht werden soll, so ist dies wohl am meisten berechtigt in dem von Lazarus angedeuteten Sinne, dass gewisse schädigende Einwirkungen eine Disposition des Organismus schaffen, auf Grund deren dann ein zweiter ätiologischer Faktor deletär wirken kann. Diese erworbenen disponierenden Momente sind vielleicht bei genauer Untersuchung auch in vielen „kryptogenetischen" Fällen nachzuweisen, sodass man nur bei einer sehr geringen Zahl von Erkrankungen noch gezwungen ist, eine nicht näher definierbare angeborene Disposition oder Asthenie anzunehmen.

Die Wichtigkeit der „Disposition" wird weiterhin auch von E. Grawitz anerkannt, der übrigens im Gegensatz zu Bloch einem Toxin als zweitem kausalen Faktor die Hauptbedeutung beilegt.

Wenigstens für gewisse Fälle nehmen ferner Gulland und Goodall eine angeborene Disposition auf Grund mangelhafter Beschaffenheit des Knochenmarks ähnlich wie Bloch an.

Will man die Anschauungen der neueren Autoren über den Wert der einzelnen Momente, die eine Disposition des Organismus für die Erkrankung an progressiver perniciöser

Anämie schaffen können, des Näheren würdigen, so kann man mit Lazarus folgende Einteilung machen:

I. Lokale Einflüsse,

II. Eigentliche individuell disponierende Momente,

1. Schwangerschaft,
2. Blutverluste,
3. Schlechte Ernährungs- und Wohnungsverhältnisse, Ueberarbeitung etc.
4. Andere Krankheiten.

Dass lokale Einflüsse bei der Entstehung der progressiven perniciösen Anämie massgebend sein könnten, deutet schon Biermer an, wenn er sagt, dass die Erkrankung im Kanton Zürich nicht zu den Seltenheiten gehöre. Tatsächlich stammen die von Lebert und von Gusserow schon vor Biermers Veröffentlichung gemachten Beobachtungen von progressiver perniciöser Anämie aus derselben Umgebung. Anderseits gehört nach Mitteilungen von Birch-Hirschfeld, Klebs, Weigl die Krankheit in Prag und München zu den Seltenheiten.

Neueres statistisches Material über lokale Disposition zur progressiven perniciösen Anämie scheint nicht veröffentlicht zu sein.

Unter den eigentlichen individuell disponierenden Momenten sei zunächst allgemein herausgegriffen die erhöhte Disposition des weiblichen Geschlechts. Diese alte Behauptung H. Müllers bestätigt neuerdings Lazarus wieder auf Grund grösserer statistischer Zusammenstellungen.

Als besonders wichtiger Faktor erscheint in früheren Arbeiten über die Krankheit stets Schwangerschaft und Geburt. So beschrieben Lebert und besonders Gusserow noch vor Biermer Erkrankungen, die klinisch das sichere Bild der heutigen progressiven perniciösen Anämie boten, als Folge-

erscheinungen von Schwangerschaft, und auch Eichhorst erkennt die Gravidität als ätiologisches Moment voll an.

Dagegen will von neueren Autoren Ahlfeld nie einen derartigen Fall beobachtet haben; nach Lazarus findet sich in dem ganzen nicht aus der Schweiz stammenden älteren Material der Literatur kaum ein hierher gehöriger Fall und Bumm weist der Schwangerschaft erst in Verbindung mit Ueberarbeitung, schlechter Ernährung und anderen Einflüssen eine disponierende Rolle bei der Entstehung der progressiven perniciösen Anämie zu.

In letzter Zeit beschreiben Elder und Matthew wieder 2 Fälle von rasch tödlich verlaufener progressiver perniciöser Anämie post partum, legen dabei allerdings weniger dem Puerperium als solchem, wie irgend welchen im Blute der Wöchnerinnen gebildeten Giftstoffen eine Bedeutung bei. Caruso beobachtete ferner in der Klinik zu Novara unter 14000 Geburten 6 Fälle von progressiver perniciöser Anämie. Er will nur in einem Teil dieser Fälle einen direkten Einfluss der Schwangerschaft selbst anerkennen, für einen anderen Teil nimmt auch er eine auf Grund der Gravidität entstandene Autointoxikation als Hauptmoment an. Schliesslich bezeichnet Naegeli den Einfluss des Puerperiums als kaum ernstlich angreifbar.

Abgesehen von einer etwaigen Toxinbildung dürften somit Gravidität und Puerperium an sich wohl von geringerer disponierender Bedeutung in der Vorgeschichte der progressiven perniciösen Anämie sein als gewisse bei Schwangerschaft besonders häufig vorhandene, sonst aber selbstständige begünstigende Momente wie Blutverluste, hygienisch mangelhafte Kost und Wohnungsverhältnisse usw.

Dass häufig sich wiederholende oder besonders lange anhaltende Blutungen, wie sie bei Geburten oder sonst aus dem Urogenitalapparat, dem Darm- oder Respirationstraktus statt-

finden, die blutbildenden Organe schwer erschöpfen können, leuchtet ohne weiteres ein. Dabei ist nach den Angaben von Quincke und Birch-Hirschfeld der Gesamtblutverlust von viel geringerer Bedeutung als die Schnelligkeit in der Folge der Blutungen. Nur wenn ein neuer Blutverlust eintritt, bevor noch eine genügende Blutregeneration nach der vorhergegangenen Blutung stattgefunden hat, ist die Gefahr einer chronischen Anämie gegeben und zugleich ein disponierendes Moment für die Entstehung einer progressiven perniciösen Anämie.

Dass derartige wiederholte Blutverluste einerseits eine einfache chronische Anämie erzeugen, andererseits eine Disposition — aber weiter auch nichts — für die perniciöse Anämie schaffen können, und dass zur Entstehung dieser relativ viel selteneren Krankheit noch ein weiterer ätiologischer Faktor unentbehrlich ist, betont neuerdings Lazarus ganz besonders der Anschauung gegenüber, die in Verkennung der Wichtigkeit des typischen Blutbefundes in der progressiven perniciösen Anämie nur einen höheren Grad der einfachen chronischen Anämie sehen will.

Lazarus weist darauf hin, dass jede dieser im Blutbilde und in ihrer Pathogenese ganz verschiedenen Blutanomalien für sich die grössten Gradunterschiede zeigen kann, dass also leichte und schwere einfache chronische Anämieen und leichte (d. i. beginnende) und schwere Fälle von progressiver perniciöser Anämie vorkommen.

Von ähnlicher Bedeutung wie Blutverluste sind allgemein ungünstige hygienische Verhältnisse als disponierende Momente bei der Entstehung der progressiven perniciösen Anämie und andererseits auch der chronischen einfachen Anämie. Schon Biermer schreibt ungenügender und unpassender Nahrung, schlechter Wohnung usw. eine wichtige Rolle zu, und der

schädigende Einfluss mangelhafter hygienischer Verhältnisse ist wohl von allen Autoren, auch bezüglich der perniciösen Anämie anerkannt. Lazarus schreibt darüber: „Das allzu häufige Beispiel für diese Erkrankungen bietet die Anämie der Proletarier in den Grossstädten, welche als eine Folge aller der Schädigungen angesehen wird, mit denen die soziale Not auf den Organismus einstürmt: die an Menge und Beschaffenheit unzureichende Nahrung, die allen hygienischen Forderungen spottenden Wohnungsverhältnisse mit ihrem Mangel an hellem Licht und reiner Luft, die übermässigen körperlichen Anstrengungen, die ungenügende Erholung und neben diesen physischen Schädlichkeiten die psychischen Alterationen der Sorge, des Kummers". Er betont zugleich, dass eine exakte wissenschaftliche Analyse dieser Beziehungen noch nicht vorhanden ist.

Immerhin steht aber nach den Untersuchungen von Voit, Senator und Fr. Müller, v. Hösslin u. a. fest, dass bezüglich des anämisierenden Einflusses das Hauptgewicht auf chronische, qualitative Unterernährung, besonders eisenarme Kost, zu legen ist.

Dagegen scheint nach Untersuchungen von Schönenberger dem Mangel an Licht — abgesehen vielleicht von psychischen Einflüssen — keine Bedeutung als disponierendes Moment bei Anämie zuzukommen.

Noch unklar in seiner Wirkungsweise, aber zweifellos vorhanden ist der ungünstige Einfluss verdorbener Luft auf die Blutzusammensetzung.

Dass alle diese Mängel der Hygiene zusammen nur einen von den zahlreichen sonstigen Faktoren bilden, die das Entstehen einer progressiven perniciösen Anämie begünstigen können, geht aus der Tatsache hervor, dass ein sehr grosser Teil der Erkrankten gar nicht dem Proletariat angehört, viel-

mehr in hygienisch günstigen Verhältnissen lebt, und dass andererseits die progressive perniciöse Anämie auch beim Proletariat eine relativ seltene Erkrankung ist im Gegensatz zur einfachen chronischen Anämie.

Auf diesen Punkt, „dass Hilfsmomente oftmals in der Mehrzahl vorhanden sein müssen," damit eine Disposition geschaffen wird, weist besonders Bloch hin.

Ueber die Bedeutung von konstitutionellen und Organerkrankungen als disponierende Momente bei progressiver perniciöser Anämie sind noch heute wie schon zu Biermers Zeit die Ansichten sehr verschieden. Die hervorragende Rolle, die von Fr. Müller der Lues zugeschrieben wurde, hat auf die Dauer der Kritik nicht standgehalten. Bloch scheint der kausale Zusammenhang der Lues mit der Biermerschen Anämie keineswegs erwiesen. Auch Naegeli hält den Einfluss der Syphilis für sehr diskutierbar. Immerhin kann man vielleicht annehmen, dass die schwere Schädigung, die der Gesamtorganismus durch eine konstitutionelle luetische Infektion erleidet, günstige Vorbedingungen für die Ausbildung einer progressiven perniciösen Anämie schafft, die dann mit der Lues als solcher in keiner direkten ätiologischen Beziehung zu stehen braucht.

Auch dass eine so schwere Blutschädigung, wie sie die Malaria mit sich bringt, einen geeigneten Boden für die Entwicklung der Krankheit abgeben kann, ist leicht einzusehen. Unter den 6 Fällen Carusos von perniciöser Anämie im Puerperium hatten 2 Malaria durchgemacht.

Ebenso ist es verständlich, dass die schwere Kachexie und Anämie im Gefolge maligner Tumoren disponierend auf die Entstehung einer selbständigen progressiven perniciösen Anämie einwirken kann, wenn als zweiter Faktor ein bestimmtes, dieser eingentümliches Agens, das durchaus nicht unbedingt ein Produkt des Neoplasmas zu sein braucht, vorhanden ist. Auf die

wichtige Rolle, die unbemerkt bleibende Blutungen in der Entstehungsgeschichte der Anämie bei Magencarcinom spielen, weist O. Israel und neuerdings Hayem wieder hin.

Die relativ nicht seltene Coincidenz von Magencarcinom und echter progressiver perniciöser Anämie erklärt sich im übrigen vielleicht dadurch, dass die Anämie auch umgekehrt eine für das Carcinom disponierende Schädigung des Körpers schafft, oder dass auf Grund der gleichen disponierenden Momente beide Krankheiten nebeneinander entstehen, ohne irgendwie von einander abhängig zu sein. Denn auch die hochgradigste Carcinomkachexie braucht nicht zu einer typischen perniciösen Anämie zu führen, ist dagegen immer mit einer schweren einfachen Anämie verbunden.

Während dem Magencarcinom fast allgemein nur eine disponierende Rolle in der Entstehungsgeschichte des Leidens zugeschrieben wird, nehmen gewisse funktionelle Störungen und anatomische Veränderungen im Magendarmkanal — abgesehen vom Magencarcinom — eine ganz besondere Stellung in der Diskussion über die Aetiologie der progressiven perniciösen Anämie ein. Es sind dies Symptome einer Achylia gastrica und Gastroenteritis, denen in einer Anzahl von Fällen mehr oder weniger ausgedehnte Schleimhaut- resp Drüsenatrophien im Bereich des Verdauungstraktus zugrunde liegen. Diese Veränderungen können in vivo auch ohne alle funktionellen Symptome vorhanden sein, bilden sogar in der Mehrzahl der Sektionen bei progressiver perniciöser Anämie einen konstanten Befund. Sie wurden zuerst von Quincke beobachtet, später genauer von Ewald, Martius, Koch beschrieben. Neuerdings wiesen jedoch Faber und Bloch, deren Ansicht sich jetzt auch Martius anschliesst, nach, dass die beschriebenen Veränderungen des Darmes nur die Folge von Verwesung und Leichenmeteorismus seien, im frischen Darm auch bei typischer

progressiver perniciöser Anämie aber fehlen. Dagegen stellen sie die Achylia gastrica mit der anatomischen Grundlage einer Gastritis interstitialis progressiva atrophicans (Lubarsch) als einen fast konstanten Befund bei perniciöser Anämie hin.

Die Frage nach dem ätiologischen Zusammenhang zwischen dieser Magenerkrankung und der perniciösen Anämie wurde von älteren Autoren, so Quincke, ohne weiteres in bejahendem Sinne beantwortet und die anatomischen Befunde wurden als spezifisch für die Blutkrankheit angesehen. Diese Auffassung erwies sich jedoch als falsch, da bei einer Reihe anderer Krankheiten analoge Veränderungen und solche anderseits doch nicht durchweg bei allen Fällen von perniciöser Anämie gefunden wurden. Gegen die direkte ätiologische Abhängigkeit der perniciösen Anämie von der Magenatrophie führt Lazarus ferner an, dass nach den Untersuchungen von Voit u. a. eine durch die Atrophie etwa verursachte quantitative Unterernährung keineswegs eine Anämie erzeugen kann, dass weiter nach Untersuchungen von Koch in Fällen von tödlich verlaufener unkomplizierter perniciöser Anämie sich nur sehr geringe Atrophien fanden, die unmöglich eine anatomische Grundlage für schwere pathogenetisch zu fordernde Resorptionsstörungen bieten konnten, und dass schliesslich nach Beobachtungen von Schaumann bei geheilter Bothriocephalusanämie die Achylie noch fortbestand. Da nun nach der Ansicht von Martius ein Ausfall der Magensekretion, also eine Achylia gastrica, allein auf die Ernährung keinen schädigenden Einfluss ausübt und nach Faber und Bloch Darmatrophien bei progressiver perniciöser Anämie gar nicht vorhanden sind, so ist die Anschauung von der direkten kausalen Bedeutung der Veränderungen im Magendarmtraktus für die Entstehung des Leidens nicht mehr haltbar. Vielmehr kann man beide Erkrankungen, wenn sie gleichzeitig auftreten, höchstens als

Folgen des gleichen ätiologischen Faktors auffassen; denn gegen eine etwaige Abhängigkeit der Magenatrophie von der Anämie spricht das nicht seltene Vorkommen von Achylie ohne jede Bluterkrankung.

Sieht man lokale Einflüsse, Schwangerschaft, Blutungen, schlechte hygienische Verhältnisse, konstitutionelle und erschöpfende anderweitige Krankheiten nicht mit den älteren Autoren als wirklich ursächliche, sondern nur als disponierende Momente für die Entstehung der progressiven perniciösen Anämie an, so gehören mit Ausnahme der Bothriocephalusanämie alle Formen vorläufig in die Klasse der „kryptogenetischen" Anämien — die Ankylostomumanämie ist zwar ebenfalls eine schwere deletäre Anämie, zeigt aber nach den Untersuchungen von Leichtenstern u. a. weder das klinische, noch das Blutbild einer echten progressiven perniciösen Anämie — und es erhebt sich von Neuem die Frage nach der eigentlichen causa morbi.

Man hat in dieser Hinsicht wie bei den Untersuchungen über die Disposition zur perniciösen Anämie die modernen Lehren und Anschauungen über die Infektionskrankheiten herangezogen. Hunter geht darin so weit, dass er die progressive perniciöse Anämie als eine chronische Infektionskrankheit des ganzen Verdauungstraktus infolge von Streptokokkeninvasion auffasst. Aber seine Theorie hat wohl wenig Anklang gefunden. Dagegen haben gerade die Untersuchungen über die Bothriocephalusanämie, die besonders von Schaumann angestellt wurden, klärend gewirkt. Diese Untersuchungen ergaben, dass nicht jeder mit dem Bothriocephalus latus Behaftete an perniciöser Anämie erkrankt, sondern dass nur der kranke oder im Darm abgestorbene Bandwurm seine deletäre Wirkung entfaltet, und dass diese auf irgend welche von dem kranken oder toten Bothriocephalus produzierte und resorbierte

Giftstoffe zurückzuführen sei. Eine derartige Wirkung des toten Wurmes wurde von Schaumann und Tallqvist auch experimentell nachgewiesen.

In Analogie zu diesen Feststellungen nehmen die neueren Autoren für die Fälle von kryptogenetischer perniciöser Anämie ebenfalls eine Toxinwirkung als kausales Moment an, und zu diesen Fällen gehören alle nicht parasitären Formen der Krankheit, wenn man den sonstigen ätiologisch in Betracht kommenden Faktoren nur eine disponierende Bedeutung beilegt.

Die Lehre von der Toxinwirkung vertritt schon Lazarus u. a. ältere Autoren. Neuerdings wird sie immer wieder besonders betont von Grawitz. Er setzt den Analogieschluss von der Bothriocephalusanämie noch weiter fort, indem er annimmt, „dass diese Gifte in seltenen Fällen von aussen eingeführt sein können (Blei, Kohlenoxyd, Arsen, Morphium etc.), in der Mehrzahl der Fälle sich im Intestinaltraktus selbst bilden, von dort zur Resorption kommen und bei disponierten Individuen als spezifische Blutgifte wirken". Er denkt sich die Giftbildung entstanden erstens aus einem fehlerhaften Abbau des Eiweissmoleküls, zweitens aus der Wucherung und Toxinbildung saprophytischer und pathogener Mikroorganismen in den Ingestis des Darmkanals.

Ein Nachweis dieser Giftstoffe durch chemische Analyse oder sonst auf experimentellem Wege ist bisher nicht gelungen. Grawitz gibt daher als Beweis für seine Theorie von der intestinalen Intoxikation bei der progressiven perniciösen Anämie den Schluss ex invantibus an. Er hat bei einer Reihe von Fällen durch systematische Behandlung des Magendarmkanals gute therapeutische Resultate erzielt. Diese Anschauungen von Grawitz werden in letzter Zeit von Bloch bekämpft. Bloch führt als Gegengründe für die enterogene Entstehung der progressiven perniciösen Anämie hauptsächlich an, es sei weder

auf chemisch-analytischem noch auf sonstigem experimentellen Wege ein wirksamer Giftstoff bei der Krankheit bisher nachgewiesen, und eine systematische diätetische Behandlung müsse an sich schon dieses Leiden, bei dem die Magendarmfunktion äusserst darniederliege, günstig beeinflussen, ohne dass man aus einem derartigen therapeutischen Erfolge auf den Verdauungstraktus als Intoxikationsquelle schliessen dürfe. Die Möglichkeit, dass es sich bei der progressiven perniciösen Anämie um einen Intoxikationsprozess unbekannter Herkunft handelt, bestreitet aber auch Bloch nicht vollständig.

Naegeli erklärt ebenfalls die Berechtigung zur Ausscheidung einer auf intestinale Intoxikation zurückzuführenden Gruppe von Fällen aus den kryptogenetischen Formen für fraglich. Dagegen geben Gulland und Goodall zu, dass wenigstens in gewissen Fällen der primäre Sitz der Giftproduktion im Magendarmkanal zu suchen ist; und für die übrigen Fälle nehmen sie ebenfalls eine toxische Ursache an, ohne aber zu entscheiden, an welcher Stelle der Giftstoff entsteht.

Der Intoxikationstheorie im allgemeinen schliessen sich auch sonst die meisten neueren Autoren vollständig an; sie suchen aber die Produktionsstelle der Toxine entweder in anderen Organen oder nehmen an, dass anderweitige Erkrankungen, die in der Aetiologie der perniciösen Anämie eine allgemeine disponierende Bedeutung haben, zugleich auch den Boden abgeben, auf dem ein besonderer Giftstoff gebildet wird. Eine dritte Gruppe erkennt zwar die Intoxikationslehre an, hält aber die Bildungsstätte der Giftstoffe vorläufig für gänzlich unbekannt.

So wird von Elder und Matthew in ihren Fällen von progressiver perniciöser Anämie post partum das Blut selbst als Entstehungsort der Toxine angesehen, während Caruso bei der perniciösen Anämie in der Gravidität an eine Auto-

intoxikation denkt, die auf fehlerhafte Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion, besonders der Ovarien, zurückzuführen sei. Eine einwandsfreie Theorie für diese Vorgänge aufzustellen, gelingt ihm allerdings nicht.

Hayem meint, dass bei Magencarcinom mit perniciöser Anämie Toxine carcinomatösen Ursprungs mitspielen. Ebenso nimmt Villebrun an, dass in diesen Fällen von bestimmten Zellen des Neoplasmas selbst toxische, noch schlecht charakterisierte Substanzen secerniert werden.

Reckzeh glaubt, dass die Gifte mancher konstitutioneller und Infektionskrankheiten wie der Rhachitis, Lues, Tuberkulose, vielleicht dieselbe typische progressive perniciöse Anämie beim Menschen erzeugen, die er experimentell bei Hunden durch Darreichung von Pyrogallol hervorrufen konnte.

Diese positiven experimentellen Ergebnisse von Reckzeh im Gegensatz zu den negativen Bloch's dürften in Gemeinschaft mit denjenigen von Syllaba eine wesentliche Stütze der Theorie von dem toxischen Ursprung der perniciösen Anämie sein. Syllaba gelang es ebenfalls bei Hunden durch Einführung von haemolytischen Blutgiften, Pyrogallol u. a. unter ganz bestimmten Umständen, eine typische perniciöse Anämie zu erzeugen. Er selbst erklärt allerdings die bei der menschlichen perniciösen Anämie analog wirkenden Gifte für gänzlich unbekannter Natur.

Ebenso können Litten und Michaelis die Art des von ihnen angenommenen Toxins nicht näher definieren. Auch Pappenheim weiss nichts bestimmtes darüber anzugeben, ist aber von der Wirksamkeit eines Giftstoffes überhaupt bei den kryptogenetischen Fällen überzeugt, da er ähnlich wie Grawitz annimmt, dass diese Formen mit den durch Carcinom- oder Wurmgifte erzeugten perniciösen Anämien vollständig auf einer Stufe stehen.

Eine ganz besondere Anschauung über die Entstehung der Krankheit vertritt Rumpf. Auch er betrachtet als die letzte Ursache der Erkrankung die Entwicklung irgend welcher Giftstoffe und sucht diese Hypothese mit der von ihm u. a. gefundenen Tatsache in Einklang zu bringen, dass das Blut bei perniciöser Anämie relativ sehr stark an Kalisalzen verarmt ist. Er denkt an die Möglichkeit, dass die wirksamen toxischen Substanzen eine gewisse Verwandtschaft zu dem hauptsächlich in den Blutkörperchen vorhandenen Kalium haben, und dass die Entziehung des Kaliums als die Ursache des Blutkörperchenzerfalls angesehen werden muss.

Mit dieser Hypothese ergreift Rumpf bereits Partei in dem alten Streit über die weitere Pathogenese und das Wesen der progressiven perniciösen Anämie, der bisher keineswegs seine endgültige Erledigung gefunden hat, auch wenn man mit den meisten Autoren Toxine als causa morbi ansieht.

Die Hauptfrage in diesem Streite ist, ob die Krankheit durch ungenügende Blutneubildung oder Steigerung des Blutverbrauchs zustande komme, also ob die supponierten Toxine eine primäre Myelopathie oder eine primäre Haemophthise nach der Bezeichnung Pappenheims erzeugen.

Die Anschauung von der primären Myelopathie vertrat früher vor allem Ehrlich. Er nahm auf Grund der anatomischen Veränderungen des Knochenmarks bei progressiver perniciöser Anämie an, dass dieses zuerst in fehlerhafter und abweichender Form funktioniere, und dass die Blutveränderungen nur die Folge der primären funktionellen Myelopathie seien.

Diese Theorie von Ehrlich wird neuerdings von Bloch in etwas modifizierter Form wieder aufgenommen. Bloch sucht die Toxinlehre mit der Annahme einer primären Knochenmarkserkrankung dadurch in Uebereinstimmung zu bringen,

dass er eine primäre asthenische Beschaffenheit der blutzellenbildenden Organe bei der perniciösen Anämie annimmt. Die gebildeten minderwertigen Blutzellen sollen dann der Einwirkung eines supponierten toxischen Reizes leichter erliegen.

In etwas anderer Weise als Bloch, aber auf Grund desselben Prinzips, wollen Gulland und Goodall das Wesen der Krankheit darin erblicken, dass Giftstoffe direkt auf das Knochenmark einwirken, und dass dieses daher minderwertige Zellen produziert, die infolge ihrer erhöhten Vulnerabilität in Leber, Milz, Lymphdrüsen und Mark leichter als unter normalen Umständen zugrunde gehen. Als Beweis für diese letzte Anschauung führen sie die starke Siderosis an, die sich bei perniciöser Anämie in der Leber und anderen Organen findet.

Ehrlich selbst scheint mit Rücksicht auf die durchsichtigeren Verhältnisse bei der Bothriocephalusanämie und die allerdings seltenen Fälle von aplastischer perniciöser Anämie in letzter Zeit mit Lazarus mehr der Ansicht zuzuneigen, dass die Anomalie der Blutbildung und der gesteigerte Blutkörperchenzerfall bei der progressiven perniciösen Anämie koordinierte Folgezustände derselben toxischen Ursache sind, dass aber die Knochenmarksveränderungen das wichtigste Merkmal der Toxinwirkung sind.

Im Gegensatz zu Ehrlich, Bloch etc. stehen diejenigen Autoren, die gerade auf Grund der Toxinlehre die Blutveränderungen für das Primäre bei der perniciösen Anämie halten und den Befund am Knochenmark für sekundär und kompensatorisch erklären. Diesen Standpunkt vertritt von den älteren Autoren Birch-Hirschfeld und neuerdings wieder Grawitz. Er will in dem abnormen histologischen Befund an den roten Blutkörperchen Zeichen einer Blutdegeneration infolge der Einwirkung enterogener Toxine sehen. Ferner stellen sich besonders Pappenheim und neuerdings auch Aubertin auf

Grund des histologischen Blutbildes die Pathogenese der Krankheit so vor, dass ein Giftstoff die hochgradige Haemocytolyse veranlasse, und der gesteigerte Verbrauch sekundär eine starke funktionell-regeneratorische Reaktion des Knochenmarks zur Folge habe.

Pappenheim, der übrigens in der perniciösen Anämie nur eine durch Toxinwirkung komplizierte und deletär modifizierte einfache schwere Anämie sieht, schreibt: „Hier kommen also stets 2 Faktoren in Betracht: es ist der Quotient, der angibt, um wie weit grösser der Blutuntergang ist als der Blutersatz".

„Als eine regenerative Erscheinung ist das Vorhandensein von kernhaltigen Normoblasten und polychromatischen Erythroblasten zu deuten. Sie finden sich bei allen aktiven, d. h. primär oder sekundär myelopathischen Anämien und sind allein als solche bei einfach-sekundären traumatischen Anämien geringen Grades vorhanden.

Als degenerativ-regenerative Symptome haben zu gelten: besonders Myeloblasten, punktierte Erythrocyten und Erythroblasten, ferner freie Kerne und Makrocyten.

Es sind dies Anzeichen einer nicht normalen, sondern krankhaft überanstrengten und überstürzten Blutbildung bezw. -Reifung, welche einmal überhaupt allzu unreife, also funktionell ungeeignete Elemente ins Blut schickt, anderseits so labile hinfällige Elemente, welche sofort wieder der hämolytischen Degeneration anheimfallen."

Litten und Michaelis bemühen sich, ein derartig wirksames Haemolysin nachzuweisen. Sie können aber im Gegensatz zu Maragliano, der ein Haemolysin bei der progressiven perniciösen Anämie gefunden haben wollte, bisher keinen Anhaltspunkt dafür gewinnen, dass das supponierte Blutgift ein komplexes Haemolysin im Bordet-Ehrlich'schen Sinne sei.

Von grösserer Wichtigkeit für die Begründung der Lehre von der Haemolyse sind wohl die Untersuchungen von Syllaba. Dieser fand zunächst bei progessiver perniciöser Anämie mit intensivem Ikterus die theoretisch schon lange geforderte Haemoglobinurie. Zieht man diesen Befund und die bei perniciöser Anämie stets vorhandene Siderosis der Leber in Betracht, so ist eine Haemocytolyse für alle Fälle der Krankheit bewiesen. Denn nach der sehr einleuchtenden Erklärung von Syllaba geht in den meisten Fällen die Dissolution des Blutfarbstoffes in Plasma so langsam vor sich und dessen Entfernung aus der Zirkulation durch Umwandlung in Gallenfarbstoff so rasch, dass sich das Plasma nicht rubinrot färbt. Nur ausnahmsweise bei sehr intensiver Haemolyse genügt die Leber nicht, das frei zirkulierende Haemoglobin rasch genug aus dem Blute wegzuschaffen; und nur in diesen seltensten Fällen (bei dem deutlichsten Ikterus) ist die Haemoglobinämie in vitro nachweisbar.

Syllaba gelang es weiter auch, die Hypothese von dem toxaemischen Charakter der Haemocytolyse bei der perniciösen Anämie experimentell zu stützen durch die erwähnten Untersuchungen an Hunden. Er fand dabei, dass Pyrogallol und andere Blutgifte abgesehen von ihrer rein haemocytolytischen Wirkung eine Kombination von Anämie und Plethora bei Hunden erzeugen, die in ihrem Verhältnis je nach der Giftigkeit des eingeführten Präparates und der Widerstandsfähigkeit des Tieres wechseln. Die Anämie zeigt dabei den Symptomenkomplex der menschlichen perniciösen Anämie, die Plethora soll der funktionell-regenerativen Reaktion des Knochenmarks zur Kompensation der gesteigerten Haemocytolyse entsprechen.

Auf Grund dieser Befunde hält Syllaba den toxaemisch-cytolytischen Charakter der progresiven perniciösen Anämie für bewiesen.

Will man die Hauptpunkte der modernen Anschauungen

über Aetiologie und Wesen der Krankheit zusammenfassen, so lässt sich sagen, dass die nur disponierende Bedeutung einer Reihe von Momenten mehr und mehr anerkannt wird, die man früher für direkt ätiologisch wichtig in der Entstehungsgeschichte des Leidens ansah, dass ferner fast allgemein Giftstoffe als eigentliche causa morbi betrachtet werden. Wahrscheinlich sind wohl diese Giftstoffe nicht einheitlicher Natur, sondern können bei den verschiedenen Formen der Krankheit im Verdauungstraktus oder in anderen Organen entstehen. Schliesslich ist wohl die Mehrzahl der Autoren in der Ansicht einig, dass die produzierten Giftstoffe direkt perniciös-hämolytisch wirken, und dass das Knochenmark sekundär functionell-kompensatorisch reagiert oder doch erst in zweiter Linie direkter Angriffspunkt der Giftstoffe ist.

Es besteht nun die Frage, wie weit diese veränderten Anschauungen über Aetiologie und Wesen der progressiven perniciösen Anämie auch die Grundsätze für die Behandlung der Krankheit beeinflusst haben.

In erster Linie muss man von ihnen einen Wechsel in der kausalen Indikationsstellung erwarten.

Die alte und bewährte kausale Behandlungsmethode der Fälle von Bothriocephalusanämie mit Extract. filic. ist allerdings trotz der neueren Untersuchungen, die den kranken oder abgestorbenen Wurm als wirkliche causa morbi hinstellen, unverändert in Geltung geblieben. Die relative Ungefährlichkeit dieser Kur und das jetzt leicht erklärliche häufige Fehlen von Bandwurmeiern oder Gliedern in den Faeces bei perniciös Anämischen hat Lazarus, Caruso u. a. sogar dazu veranlasst, für alle Fälle, in denen auch nur die Möglichkeit einer Bothriocephalusinfektion besteht — und diese ist, wie Lazarus sagt, heute „im Zeitalter des Verkehrs“ eine allgemeingültige — wenigstens versuchsweise eine anthelminthische Therapie zu empfehlen.

Dagegen ist die konsequente Durchführung der Toxinlehre in Analogie zu den Infektionskrankheiten bisher im allgemeinen wenig fruchtbar für die kausale Behandlung der progressiven perniciösen Anämie gewesen. Denn da über die Art der bei dieser Krankheit wirksamen Giftstoffe noch sehr vage Anschauungen bestehen, so konnte man der Herstellung eines etwaigen Antitoxins bis jetzt kaum ernstlich näher treten.

Hunter empfiehlt zwar auf Grund seiner Lehre, dass die perniciöse Anämie eine Infektionskrankheit sei, die Anwendung von Antistreptococcenserum; Lucatello will sogar bei „schweren“ Anämien mit dem Blutserum von Tieren, die mit dem Serum anämischer Patienten vorbehandelt waren, eine günstige Wirkung erzielt haben; und Caruso hofft ebenfalls auf die Herstellung eines specifischen Serums, wenigstens für die Fälle von perniciöser Anämie bei Gravidität. Aber diese Vorschläge sind doch von sehr zweifelhaftem Wert, solange sie jeder tatsächlichen Grundlage entbehren und einer objectiven Kritik kaum standhalten.

Wenn die Toxinlehre überhaupt schon jetzt für die kausale Therapie der progressiven perniciösen Anämie Bedeutung hat, so ist dies nur in dem Sinne möglich, der sich aus den Anschauungen von Grawitz über die enterogene Entstehung der Krankheit in einer Reihe von Fällen ergiebt. Grawitz sucht, da die supponierten Giftstoffe selbst vorläufig nicht angreifbar sind, durch eine Beseitigung der Giftbildung im Darme die Degeneration der Erythrocyten zu beeinflussen, resp. vollständig zu heben, und die Blutbildung zur Norm zurückzuführen. Er berichtet über günstige Erfolge in einer verhältnismässig grossen Zahl von Fällen: „In jedem einzelnen Falle war ein deutlicher, in den meisten ein frappanter Einfluss der therapeutischen Massnahmen auf die Beschaffenheit des Blutes und auf die schweren allgemeinen Symptome (Haemorrhagien, Oedeme,

Albuminurie, Fieber und Kraftlosigkeit) nachweisbar. Die Therapie selbst bestand im Anfang nur immer aus diätetischen Massnahmen, vegetabilischer Kost und eiweissreichen Nährklystieren in Verbindung mit Spülungen des Magens und Darmes, sowie der Verabfolgung von Citronensaft und kleinen Salzsäuredosen. Differente Medikamente wurden zum Teil garnicht, im übrigen immer erst nach eintretender Besserung gegeben".

In 4 Fällen hat Grawitz unter dieser Behandlung Dauerheilungen der Krankheit gesehen, die zur Zeit seines Berichtes seit einem Zeitraum von 7 Monaten bis zu 5 Jahren unverändert bestanden. Er betont das besonsers denjenigen Autoren gegenüber, die bei ihren anderweitigen Behandlungsmethoden nur Remissionen, keine wirklichen Heilungen im Verlauf der perniciösen Anämie kennen. Auch hält er es übrigens nicht für wunderbar, dass derartige Kranke zu Rückfällen neigen, „da es sich offenbar um disponierte Individuen handelt, bei denen die Abnormitäten des Verdauungsapparates wie Stomatitis, Anacidität des Magens, Koprostase etc. auch nach Beseitigung der Anämie bestehen bleiben und daher leicht von neuem zur Bildung toxischer Substanzen im Darme führen können, wenn die Ernährung der Patienten nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhause nicht mit der Sorgfalt durchgeführt wird, wie dies nötig ist".

Wenn sich die Erfahrungen von Grawitz auch anderweitig dauernd bestätigen, hat somit die kausale Behandlung wenigstens einer bestimmten Form der progressiven perniciösen Anämie einen wesentlichen Fortschritt gemacht.

Dass nur eine grosse Zahl von Fällen dieser Krankheit, keineswegs alle, enterogener Natur sind, giebt auch Grawitz zu. Aber er empfiehlt auch für alle Fälle von zweifelhafter Aetiologie seine Therapie einzuleiten, um erstens eventl. einen

Schluss auf die Genese der Krankheit ex invantibus ziehen zu können, und „um zweitens bei dem gefährlichen Charakter der Krankheit nicht unnötig Zeit mit der Erprobung zweifelhafter Medikamente zu verlieren".

Für die nicht enterogenen Formen ist mit einer derartigen Therapie natürlich nur einer Indicatio symptomatica genügt, und diese symptomatische Behandlungsmethode deckt sich mit den diätetisch-physikalischen Massnahmen, wie sie auch von zahlreichen anderen Autoren neuerdings wieder bei der perniciösen Anämie allgemein empfohlen werden, nicht mit Rücksicht auf eine intestinale Intoxikation, sondern weil bei den schweren Formen des Leidens alle Organfunktionen, besonders aber die des Magendarmkanals, sehr darniederliegen. Der Allgemeinzustand der Patienten erfordert dann einerseits eine möglichst vorteilhafte und zugleich leicht verdauliche Ernährung, anderseits denkbar grösste Ruhe und Schonung aller körperlichen und geistigen Kräfte.

Diese Gesichtspunkte für eine diätetisch-physikalische Behandlung werden besonders von Lazarus wieder betont. Er empfiehlt bei häufigem Erbrechen flüssige Kost, möglichst Milchdiät, warnt vor Reizmitteln wie Alkohol, starkem Thee und Kaffee und geht erst ganz allmählich bei zunehmender Besserung zu festen Speisen über. Hier bevorzugt er wegen des häufigen Widerwillens der Patienten gegen Fleisch, und um eine etwaige Darmfäulnis möglichst zu verhindern, vegetabilische Kost wie Grawitz.

In ähnlicher Weise empfehlen Senator, Caruso und Naegeli hygienisch-diätetische Massnahmen.

Bloch legt von seiner Annahme einer primären Schwäche der blutbildenden Organe ausgehend, den Hauptwert auf Vermeidung aller Anstrengungen bei den an progressiver

perniciöser Anämie Erkrankten: „Die Behandlung muss darauf Rücksicht nehmen, das Eintreten kompensatorischer Vorgänge zu erleichtern, bezw. die Ansprüche an das vorhandene Gewebe nach Möglichkeit herabzusetzen. Sie erreicht dies allein durch Schonung und Ruhe, wobei gleichzeitig die Forderungen körperlicher Leistungen im Ganzen und im Speziellen die an das Blutgewebe zu stellenden beschränkt werden. Dabei ist zu versuchen, den allgemeinen Zustand namentlich durch Hebung der Körperkräfte zu bessern."

Zur Unterstützung des Organismus bei der Blutproduktion empfiehlt Lazarus eine klimatische Behandlung, besonders während der heissesten Jahreszeit in mittleren Höhen von etwa 800—1000 m. Naegeli hält allerdings die Einwirkung des Höhenklimas für wertlos.

Trotz der verschiedensten Anschauungen über Wesen und Aetiologie der progressiven perniciösen Anämie oder vielleicht gerade aus diesem Grunde nimmt seit jeher die medikamentöse Behandlung den breitesten Raum in der Therapie der Krankheit ein, und zwar ist es das Arsen, das seit seiner ersten Empfehlung durch Byron Bramwell 1877 den ersten Rang behauptet hat.

Wenn sein günstiger Einfluss, wie Lazarus neuerdings wieder betont auch vielleicht nicht immer ganz einwandsfrei ist, weil ja ein plötzlicher Umschwung und Remissionen zum typischen Bilde des Leidens gehören und das Arsen nach Schaumanns Untersuchungen die Blutregeneration bei Bothriocephalusanämie nicht immer deutlich unterstützt, so zeigt sich doch in der Mehrzahl der Fälle bei längerer Beobachtung der Erfolg der Arsentherapie eklatant und unbestreitbar.

Durch die Untersuchungen von Bettmann ist die Anwendung des Arsens auch theoretisch begründet worden. Bettmann fand, dass Arsen in grossen toxischen Dosen vor allem

einen destruierenden Einfluss auf die zirkulierenden Blutkörperchen ausübt, dass dagegen mit Abnahme der Dosen mehr und mehr die Einwirkung auf das Knochenmark zur Geltung kommt, die sich in einer Ueberproduktion von resistenzfähigeren roten Blutkörperchen und deren Ausstossung in die Zirkulation äussert.

Wenn daher auch nach der Intoxikationstheorie die Arsenbehandlung der progressiven perniciösen Anämie keineswegs als eine kausale angesehen werden kann, so muss sie doch als ein sehr wichtiges Mittel zur Unterstützung des Körpers und speziell der blutbildenden Organe in ihrer Reaktion auf die gesteigerte Hämocytolyse oder auch direkt auf den toxischen Reiz gelten. Auf Grund dieser Anschauungen empfehlen auch fast alle neueren Autoren die Arsentherapie.

Warfvinge zieht aus seinen Erfolgen mit der Arsenbehandlung von 36 Fällen perniciöser Anämie sogar den Schluss, dass das Arsen die Entstehung oder den schädlichen Einfluss der supponierten, die Blutkörperchen zerstörenden Toxine hindert, und dass es eine spezifische Wirkung bei der progressiven perniciösen Anämie habe in derselben Weise wie das Eisen bei der Chlorose und das Quecksilber bei der Lues. Auch er hält zwar die heilende Wirkung des Arsens nicht für unbedingt, ist aber von dem das Leben verlängernden Einfluss des Mittels überzeugt, wenn es nur rechtzeitig genug und mit der nötigen Ausdauer angewandt wird. Er gibt das Arsen in Form des Liq. Kal. arsenicos., dreimal täglich 4 Tropfen.

Andere Autoren erkennen zwar die Bedeutung der Arsentherapie voll an, betrachten sie aber schon deshalb etwas kühler, weil Dauererfolge doch zu den Seltenheiten gehören.

Lazarus empfiehlt mit kleinen Mengen von 0,5 mg Acidi arsenicosi pro dosi und 1,0 mg pro die zu beginnen und von 3 zu 3 Tagen um 0,5 mg bezw. 1,5 mg zu steigen. Er gibt zu diesem Zweck Solutio Fowleri in Tropfenform oder Natr.

arsenicos. in 1% Lösung nach Ziemssen subkutan in Dosen von 0,25 cm³ bis 2,0 cm³ pro die oder schliesslich Roncegno- oder Levicowasser.

Ferner findet Bloch im Rahmen seiner Auffassung vom Wesen der perniciösen Anämie für die Wirkung des Arsens darin eine Erklärung, „dass es als ein mächtiger Reiz auf das Mark wirkt und dasselbe zu vermehrter produktiver Tätigkeit veranlasst, ohne deshalb eine spezifische Wirkung zu besitzen". „Vielleicht erklärt sich aber", so schreibt er weiter, „namentlich mit Rücksicht auf gewisse Untersuchungen von Bettmann seine oftmals glänzende Wirkung noch dadurch, dass unter seinem Einfluss das Mark resistentere rote Blutkörperchen liefert, welche einem schädigenden Einfluss besser zu widerstehen vermögen. Die Wirkung würde also immer abhängig sein von der Anwesenheit dieses chemischen Stoffes im Körper und in dem Masse langsam wieder verschwinden als das Arsen ausgeschieden wird".

Weiter sind Senator, Caruso, Brunton u. a. von der Bedeutung der Arsentherapie überzeugt. Selbst Grawitz gibt, sobald unter seiner rein diätetischen Therapie eine Besserung eingetreten ist, zur Unterstützung der Blutregeneration Arsen.

Naegeli hält nach wie vor die Arsenbehandlung für das weitaus sicherste Heilmittel bei progressiver perniciöser Anämie, und er weist besonders darauf hin, dass man mit der Arsen behandlung auch beim Eintritt der unangenehmen Nebenwirkungen, besonders von Magen- und Darmbeschwerden fortfahren soll, falls diese nicht zu heftig sind.

Wegen dieser oft sehr unliebsamen Nebenerscheinungen empfiehlt Gautier eine angeblich von Nebenwirkungen freie

organische Arsenverbindung, das Natr. cacodylicum, in Form von subkutanen Injektionen nach folgendem Rezept:

Acid. cacodylic.	5,0
Natr. bicarbonic. q. s. ad saturat.	
Adde Cocain. hydrochl.	0,08
Creosot. gtt. V.	
Aq. dest. ad.	100,0

Gautier injiziert davon täglich 1 cm^3 8 Tage lang, macht dann eine achttägige Pause, beginnt wieder mit den Injektionen usw.

Krokiewicz will mit subkutanen Injektionen von 0.05 Natr. cacodylic. pro die und 1,0 Atoxyl pro die keinen Erfolg gehabt haben.

Gegenüber der Arsentherapie sind alle anderen medikamentösen Behandlungsmethoden vollständig zurückgetreten, so besonders die Anwendung von Eisenpräparaten, die auch theoretisch wenig gerechtfertigt erscheint, da ja der reichliche Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen und die Siderosis der Organe ein Fehlen von Eisen im Organismus ausschliessen.

Neuerdings erklären wieder Lazarus, Krokiewicz, Naegeli, die Zufuhr von Eisenpräparaten bei progressiver perniciöser Anämie für zwecklos, abgesehen von ihrer etwaigen Anwendung als Tonica bei den Remissionen.

Nur Rumpf empfiehlt das Eisen als Ferratin zu geben in Verbindung mit einer Kaliumbehandlung. In dem Gedankengang, dass der auffallend geringe Kaliumgehalt des Blutes bei progressiver perniciöser Anämie auf eine Entziehung von Kalium im Blute durch Zerfall der roten Blutkörperchen oder an anderer Stelle, vielleicht auch auf eine Behinderung der Assimilation von Kalium hindeute, versucht er die Zufuhr von Kalisalzen in einer leicht assimilierbaren Form, die aber nicht, wie wahrscheinlich das aus dem Ferr. sulfuric. und Kal. carbonic. der Blaud-

schen Pillen gebildete Kal. sulfuric., rasch wieder ausgeschieden wird. Rumpf berichtet über gute Erfolge in 4 Fällen, in denen er Pillen von Ferratin und Kal. bicarbon. oder tartaric. oder citric. $\bar{a}\bar{c}$. 5,0 zu 0,5 pro die gegeben hat oder diese beiden Mittel mit dem von Senator in Verbindung mit Arsen wieder empfohlenen Chinin als Pulver kombiniert hat in der Zusammensetzung:

Chinin. hydrochl.	0,2
Ferratin.	0,5
Kal. tartar.	
Na. oder Kal. citr. $\bar{a}\bar{c}$.	0,75

oder

Chinin. hydrochl.	2,0
Ferratin.	5,0
Kal. tartar.	
Kal. citric. $\bar{a}\bar{a}$.	7,5

M. f. pulv. XXX. DS. 3 Mal tägl. 1 Pulver.

Die Erfolge von Rumpf sind bisher von anderer Seite nicht bestätigt worden. Weil macht theoretisch dagegen geltend, dass eingeführte Kalisalze in derselben Weise, wie es von den Natronsalzen bekannt ist, noch Natrium und Kalium aus dem Körper mit sich reissen, also die Kaliumverarmung noch steigern würden. Er rät, statt durch Kaliumpräparate eine Kaliumzufuhr durch Fleisch, Milch, Bohnen und Obst zu erstreben, eventl. aber Kal. tart. und citr. nur in sehr geringen Dosen zu geben.

Was die Anwendung anderer chemischer Arzneimittel in in der Therapie der progressiven perniciösen Anämie betrifft, so warnt in letzter Zeit Naegeli wieder dringend vor dem Gebrauch von Quecksilber, da ja die Lues in der Aetiologie der Krankheit höchstens eine disponierende Bedeutung zu haben scheint. Auch die Anwendung von chemischen Darm-

desinficientien, so des von Diebalia früher empfohlene Salols, erklärt er mit Lazarus, Stern u. a. für zwecklos.

Eines Versuchs für Wert halten dagegen Lazarus und Senator Sauerstoffinhalationen, von denen zuerst Honigmann in einem Falle einen subjektiven und objektiven Erfolg gesehen hat.

Eine gewisse Rolle in der Literatur über die Therapie der progressiven perniciösen Anämie spielt die Bluttransfusion. Quincke und Ewald haben bei schwerstem Coma und anscheinend unmittelbar drohendem Exitus letalis nach der intraarteriellen Transfusion von 85 cm^3 defibrinierten Menschenblutes eklatante Erfolge gesehen und Haarth stellt 39 mit Bluttransfusion behandelte Fälle zusammen, von denen 17 eine unbestreitbare Besserung unmittelbar nach der Operation aufwiesen. Einer dieser Fälle, der in der medizinischen Klinik zu Jena behandelt wurde, zeigte nach einer liebenswürdigen privaten Mitteilung des Herrn Professor Matthes eine ganz auffallende Besserung.

Haarth sucht mit Ewald diesen günstigen Einfluss einer relativ geringen Blutmenge durch die Annahme zu begründen, dass das gesunde Blut antitoxisch auf supponierte Toxine wirke.

Trotz der jetzt fast allgemeinen Anerkennung der Intoxikationstheorie hat sich die Einführung von etwaigen Antitoxinen durch Bluttransfusion wenig Anhänger erhalten. Nur Mamlock empfiehlt sie neuerdings auf Grund der Besserung, die er in einem Falle durch diese Behandlung erreicht hat. Caruso zählt sie mit auf unter den therapeutischen Methoden bei progressiver perniciöser Anämie, und Lazarus hält sie im äussersten Falle, wenn alle anderen therapeutischen Massnahmen versagen, aus einer Indicatio vitalis für angezeigt, während Naegeli ihr einen Wert abspricht.

Wenn man von dem Gesichtspunkte ausgeht, dass die Bluttransfusion zum Ausgleich der ausfallenden oder ungenügenden Funktion des perniciös-anämischen Blutes dienen soll, diese Aufgabe aber nur vorübergehend und unvollkommen erfüllen kann, so liegt es nahe, eine rationellere Form für den Ersatz ausfallender Organfunktionen bei der perniciösen Anämie zu suchen. Da nun neben dem circulierenden Blute vor allem das Knochenmark an der Erkrankung direkt oder sekundär beteiligt ist, so ist es verständlich, dass die Erfolge der Organtherapie bei anderen Krankheiten zu entsprechenden Versuchen auch bei der perniciösen Anämie anregten.

Zuerst erprobten diejenigen Autoren, die eine primäre Knochenmarkserkrankung als Wesen der Krankheit voraussetzten, die Behandlung mit rotem Knochenmark. Denn ihnen lag die theoretische Begründung nahe, dass das eingeführte gesunde Mark ähnlich wie etwa Schilddrüsenpräparate bei Erkrankungen der Glandula thyreoidea einen mehr oder weniger vollkommenen Ersatz für den Ausfall irgend welcher zu der perniciösen Anämie in Beziehung stehender Funktionen des Knochenmarks bieten würde.

Schwieriger dürfte jedoch die theoretische Begründung der Knochenmarkstherapie sein, wenn man eine primäre toxische Hämocytolyse als Wesen der Krankheit annimmt. Vielleicht wirkt gerade hier die Anwendung der modernen Immunitätslehre klärend, wenn weitere Untersuchungen entschieden haben, ob bei der progressiven perniciösen Anämie echte Toxine oder Hämolysine oder Giftstoffe dritter Art das krankmachende Agens bilden. Vorläufig ist es nur hypothetisch denkbar, dass im normalen Knochenmark Schutzstoffe oder Antikörper irgend welcher Art gegen diese Giftstoffe gebildet werden, so wie es nach den Untersuchungen von Wassermann und Pfeiffer und Marx für die bakteriolytischen Antikörper bewiesen ist

Wenn nun das Knochenmark auf die primäre Hämolyse bei der progressiven perniciösen Anämie sekundär durch verstärkte Blutkörperchenproduktion reagiert, seine anatomischen und physiologischen Verhältnisse sich also ändern, oder wenn es nach der Ehrlich-Lazarusschen Auffassung weiterhin unter der Toxinwirkung auch selbst erkrankt, so wäre es verständlich, dass unter diesen Umständen vielleicht ein Ausfall der Schutzstoffe bildenden Funktion des Knochenmarks eintreten kann. Dieser Ausfall könnte eventuell durch eine konsequent durchgeführte Knochenmarkstherapie beglichen werden.

Eine derartige Hypothese müsste natürlich experimentell möglichst unterstützt werden, wenn sie zur Begründung der bisher mit der Knochenmarkstherapie bei der progressiven perniciösen Anämie erzielten Erfolge dienen soll.

Aeltere günstige Berichte über Behandlung mit Knochenmark liegen vor von Fraser, Barrs, Drummond, Pepper und Stengel. Grawitz und Dieballa wollen keine Erfolge gesehen haben.

Barrs gab das Knochenmark nach folgendem Rezept: 90 g frischen roten Markes wurden mit ca. 30 g Portwein, 30 g Glycerin und ca. 20 g Gelatine zu einer Paste verrührt. In je einem heiss gemachten Mörser werden das Mark mit dem Wein und die verflüssigte Gelatine mit dem Glycerin gemischt, dann beide Mischungen zusammengegossen. Nach dieser Vorschrift wurden Monate hindurch ca. 90 g Mark täglich gegeben und gut vertragen.

Von neueren Autoren empfehlen Senator, Caruso die Knochenmarkstherapie wenigstens versuchsweise. Brunton berichtet über einen günstig verlaufenen, mit Knochenmark und Arsen behandelten Fall. Ménétrier, Aubertin und Bloch haben in einem Falle von progressiver perniciöser Anämie mit der Darreichung von täglich 50 g roten feingehackten Knochen-

marks vom Kalb ohne sonstige therapeutische Massnahmen einen ganz eklatanten Erfolg erzielt. Der Patient hatte im Beginn der Kur 680 000 rote und 6400 weisse Blutkörperchen und 5 Wochen später 3 000 000 rote und 7200 weisse Blutkörperchen und fühlte sich vollständig gesund.

Vorübergehende günstige Resultate wurden mit der Anwendung von rotem Knochenmark auch in 2 Fällen erzielt, die im Jahre 1905 im Augustahospital zu Köln auf der Abteilung des Herrn Prof. Matthes behandelt und nach längerer Beobachtung auf Grund der klinischen Erscheinungen und der allerdings nicht immer ganz typischen Blutbefunde als progressive perniciöse Anämien diagnosticiert wurden.

Die Krankengeschichten dieser beiden Fälle seien im Folgenden wiedergegeben:

I. Die 56 Jahre alte Tagelöhnersfrau Christine Kl. suchte am 8. April 1905 das Augustahospital auf.

Sie gab an, ihr Vater sei an Schwindsucht, ihre Mutter an Zuckerkrankheit gestorben. Eine Schwester lebe und sei gesund, ein Bruder an Magenkrebs gestorben. Ihr Ehemann sei gesund. Sie habe dreimal abortiert, ausserdem 12 Kinder ausgetragen, von denen nur eine Tochter am Leben sei.

Patientin selbst will früher stets gesund, insbesondere nie unterleibsleidend gewesen sein. Mit 42 Jahren sei die Menopause eingetreten. Seit dieser Zeit leide sie viel an Rückenschmerzen. Vor 6 Jahren sei sie wegen eines Gallensteinleidens, das sich in Gelbsucht und Kolikanfällen geäussert habe, in Behandlung gewesen. Seitdem soll kein neuer Anfall aufgetreten sein, doch datiert Patientin von dieser Erkrankung her mehr oder weniger heftige Durchfälle, unter denen sie in letzter Zeit fast beständig leide. In den letzten Monaten und auch jetzt bei der Aufnahme bestehen die Beschwerden der Patientin, abgesehen von den Diarrhöen, in allgemeiner grosser

Schwäche, häufigem Schwindelgefühl, Ohrensausen und Flimmern vor den Augen. Auch sei der Appetit sehr gering.

Der Status praesens bei der Aufnahme zeigt eine kräftig gebaute Frau von schlaffer Muskulatur und starkem Fettpolster. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blass. Patientin sieht jedoch nicht kachektisch aus. Das Sensorium ist frei. Fieber ist nicht vorhanden. Die Zunge ist nicht belegt. Drüsenschwellungen sind nirgends zu fühlen. Oedeme und Knochendruckschmerz sind nicht vorhanden.

Brust- und Bauchorgane zeigen keinen abnormen Befund. Patellar- und Pupillarreflexe sind prompt auslösbar.

Der Urin ist frei von Eiweiss und Zucker.

Die Blutuntersuchung ergibt einen Haemoglobingehalt von 50% [1]). Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt 2500000, die der weissen 6400. Blutpräparate zeigen vereinzelte Mikrocyten, meist aber normale Erythrocyten ohne Geldrollenbildung. Das Bild der weissen Blutkörperchen weist keine Besonderheiten auf.

Ordination: Blaud'sche Pillen.

10. IV. 05. Stuhlgang seit der Aufnahme angehalten. Ordin.: Einlauf; Ol. Ricini.

14. IV. Stuhlgang geregelt. Am Analrand einige Haemorrhoidalknoten. Im Stuhl kein Blut und keine Entozoeneier oder -Glieder.

4. V. Untersuchung per rectum ergiebt keinen abnormen

---

[1]) Anmerkung: Die Haemoglobinwerte sind in beiden Krankengeschichten um 25% reduziert, da unsere Sahli'schen Haemoglobinometer, mit denen die Haemoglobinzahlen bestimmt wurden, auffallend grosse Werte angaben, die durchweg 20 bis 25% höher waren als die bei dem gleichen Blutmaterial von dem Fleischl'schen Apparat angegebenen.

Befund bis auf einige Hämorrhoidalknoten. — Patientin klagt immer über Stuhlbeschwerden und Appetitlosigkeit. Nach Darmspülungen fühlt sie sich erleichtert. Ordination: Acid. hydrochlor.

16. V. Blutuntersuchung ergiebt 35% Hglb., 1600000 rote und 18300 weisse Blutkörperchen (Verdauungsleucocytose?).

21. V. Appetit besser. Im ausgeheberten Mageninhalt fehlt freie Salzsäure. Milchsäure ist vorhanden.

25. V. Subjektiv und objektiv macht Patientin einen äusserst schwachen Eindruck. Sie liegt meist mit geschlossenen Augen im Bett. — Herztöne leise, an der Spitze und über der Basis systolische Unreinheit. Puls regelmässig, klein. — Im Stuhl kein Blut nachweisbar. — 35% Hglb., 1150000 rote und 10000 weisse Blutkörperchen.

2. VI. 30% Hglb., 1036000 rote, 6500 weisse Blutkörperchen.

10. VI. Der Befund ist ein wechselnder. Patientin fühlt sich zuweilen etwas wohler, manchmal aber auch sehr schwach. — Stuhlgang noch immer unregelmässig, aber stets ohne Befund. — Appetit meist schlecht. — 30% Hglb. 1000000 rote, 6600 weisse Blutkörperchen. Im gefärbten Blutpräparat sieht man mässige Poikilocytose, Makro- und Mikrocyten, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen.

19. VI. 30% Hglb., 980000 rote, 6000 weisse Blutkörperchen. — In der Kreuzbeingegend leichtes Oedem; am oberen Kreuzbeinrand eine etwas druckempfindliche Stelle. Patientin scheint noch etwas schwächer geworden zu sein. — Leichte psychische Depression. Es wird eine Bluttransfusion ernstlich in Erwägung gezogen, aber noch aufgeschoben.

23. VI. Röntgenbestrahlung von Sternum, Oberarmen und Oberschenkeln je 2 Minuten lang mit weicher Röhre.

24. VI. Röntgenbestrahlung wiederholt je 5 Minuten lang.

30. VI. Seit 3 Tagen abends Temperatursteigerung bis 38,8 ohne nachweisbare Ursache. — Bestrahlung ausgesetzt.

3. VII. Keine Temperatursteigerung mehr. — Einleitung der Grawitz'schen Diät. Vegetabilische Nahrung per os; zweimal täglich ein Klysma von $^1/_4$ l Milch, Haferschleim, Plasmon und Zucker; zweimal täglich eine Magen- und Darmspülung mit Kochsalzlösung.

7. VII. Da die Magenspülungen meist noch grobe Brocken zu Tage fördern, erhält Patientin ihre Nahrung in breiiger Form.

40% Hglb., 1 600 000 rote, 7600 weisse Blutkörperchen.

10. VII. Abends Temperaturanstieg bis auf 38,8.

Patientin hustet und wirft aus. Ueber den Lungen keine Dämpfung; r. h. u. Knistern. — Ueber dem ganzen Herzen ein systolisches Geräusch.

12. VII. Abendtemperatur 39,0. R. und l. h. u. klingendes Rasseln; keine Dämpfung.

Im Sputum sind Pneumococcen nachweisbar.

35% Hglb., 2 100 000 rote, 17 000 weisse Bultkörperchen.

Die diätetische Behandlung wird abgebrochen.

Ordination: Pulv. Doweri. — Priessnitz'sche Umschläge.

13. VII. Patientin hustet viel und klagt über Atembeschwerden. Ueber den Lungen keine Schallverkürzung, aber überall, besonders r. und l. h. u. Giemen, Pfeifen und Rasseln.

15. VII. Seit gestern Temperaturabfall auf 36,9. Ueber beiden Lungen noch diffuse Rasselgeräusche. Auswurf geringer.

1. VIII. Patientin erhält täglich 50 g frischen, roten Knochenmarks, das sie in Bouillon oder auf Butterbrot verzehrt.

7. VIII. Patientin fühlt sich bedeutend wohler und ist in wesentlich besserer Stimmung.

40% Hglb., 1 680 000 rote, 5300 weisse Blutkörperchen. Im gefärbten Präparat eine Anzahl Normoblasten, keine Megaloblasten.

18. VIII. Blutbefund unverändert. Patientin ist subjektiv und objektiv bedeutend kräftiger, ist meist ausser Bett und wird auf Wunsch entlassen.

14. VIII. 06. Patientin stellt sich wieder vor. Sie hat die Knochenmarksbehandlung auch zu Hause fortgesetzt und sie nur unterbrochen, wenn ihr das Knochenmark widerlich wurde. Sie verzehrt täglich meist 50 bis 75 g frischen roten Markes. Sie fühlt sich zwar noch immer schwach, kann z. B. keine Treppen steigen, das Allgemeinbefinden ist im Verhältnis zu der früheren schweren Prostration aber doch gut. — Im Speziellen klagt Patientin wieder über häufige Durchfälle und über ein eigentümliches Beklemmungsgefühl, das sie zuweilen über der Herzgegend spüre. Der Appetit sei gut.

Der Status praesens ergiebt noch immer grosse Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute mit leicht ikterischem Kolorit, etwas gedunsenes Aussehen, keine Oedeme.

In pulmonibus bis auf einzelne Rasselgeräusche l. h. u. kein Befund.

Cor.: Dämpfung nicht verbreitert. An der Spitze, nach der Basis hin schwächer werdend, ein leises hauchendes systolisches Geräusch. II. Pulmonalton ist nicht accentuiert.

Leber perkutorisch nicht verbreitert, ebenso die Milz; beide sind nicht palpabel.

Patellarreflexe vorhanden; Pupillen reagieren prompt.

Urin ohne Eiweiss und Zucker.

53% Hglb., 2 295 000 rote, 5500 weisse Blutkörperchen. Im gefärbten Blutpräparat deutliche Poikilocytose und Polychromatophilie. Zahlreiche Mikro- und Makrocyten, nicht sehr

zahlreiche Normoblasten, keine Megaloblasten. Weisse Blutkörperchen ohne auffallende Besonderheiten.

Nochmalige Aufnahme in das Hospital lehnt Patientin ab, da sie sich ganz wohl fühle.

II. Frau Sophie K., 35 Jahre alt, wurde am 27. VIII. 05 in das Augustahospital aufgenommen. Sie gibt an, ihr Vater sei an Lungenentzündung, ihre Mutter an Rippenfellentzündung gestorben, beide im Alter von 65 Jahren. Seit 11 Jahren sei sie verheiratet, habe dreimal vor 10, 9 und 7 Jahren, gesunde Kinder geboren und danach dreimal im 2.—4. Monat abortiert, zuletzt vor 3 Jahren. Damals will sie viel Blut verloren haben.

Im übrigen will Patientin als Kind Masern und Scharlach durchgemacht haben, mit 14 Jahren menstruiert sein, seit ihrem 17. Jahre viel an Blutarmut gelitten haben. Seit 5 Monaten fühlt sich Patientin sehr schwach und elend, ohne dass sie eine äussere Veranlassung dafür angeben kann; seit 4 Monaten trat eine leichte Gelbfärbung der Haut ein. In der letzten Zeit will sie auch stark abgemagert sein.

Der Status praesens bei der Aufnahme zeigt eine mittelgrosse Frau von schwach ausgebildeter, schlaffer Muskulatur und sehr geringem Fettpolster. Haut und sichtbare Schleimhäute, besonders auch die Sclerae, sind gelb-bräunlich verfärbt, die Lippen etwas livide. Oedeme und Exantheme sind nicht vorhanden. Das Sensorium ist frei. Es besteht keine Temperatursteigerung.

In pulmonibus kein abnormer Befund. Herzdämpfung ist nicht verbreitert; der Spitzenstoss stark hebend. Ueber der Spitze hört man ein systolisches Geräusch; der II. Pulmonalton ist nicht accentuiert.

Das Abdomen ist nicht druckempfindlich. Leber und Milz sind perkutorisch nicht verbreitert und nicht palpabel.

Patellar- und Pupillarreflexe sind vorhanden.

Im Urin kein Eiweiss und Zucker.

Patientin wiegt 55 kg.

30. VIII. 05. Subjektiv und objektiv grosse allgemeine Schwäche. — Appetit sehr gering. — Stuhl ohne pathologischen Befund. Blutuntersuchung ergiebt:

22 % Hglb., 675 000 rote, 4600 weisse Blutkörperchen. Blutpräparate zeigen Poikilocytose, Normoblasten, auch einige Megaloblasten.

Ordin.: Arsenik, Darmspülungen. Magenspülungen, die versuchsweise gemacht werden, verträgt Patientin nicht. Sie bekommt ausser Sol. Fowleri täglich ca. 50 g frischen roten Knochenmarks.

14. IX. 30 % Hglb., 1 137 000 rote, 5600 weisse Blutkörperchen. Blutdruck 105 mm Hg. (Riva-Rocci). — Gewicht 57 kg.

30. IX. 35 % Hglb., 1 002 000 rote, 4000 weisse Blutkörperchen. Im gefärbten Präparat keine Megaloblasten.

7. X. Der Appetit ist in letzter Zeit noch geringer gewesen als früher. Patientin klagt über Kribbelgefühl in den Beinen. — Stuhl ohne Befund.

35 % Hglb., 1 095 000 rote Blutkörperchen.

14. X. 37 % Hglb., 1 110 000 rote Blutkörperchen.

Ordination: Jeden zweiten Tag ein warmes Bad.

24. X. 40 % Hglb., 1 690 000 rote Blutkörperchen.

Patientin klagt weiter über Kribbeln und Taubsein in den Beinen. Die feine Sensibilität ist in den Beinen etwas herabgesetzt. Die Patellarreflexe sind nicht, die Plantarreflexe nur sehr schwer auslösbar. Kein Babinski'sches Zeichen.

Die warmen Bäder werden gut vertragen. Das rote Knochenmark nimmt Patientin jetzt in Gelatinekapseln, da es ihr sonst widerlich ist.

30. X. Starke menstruelle Blutung. — Patientin fühlt sich seit gestern beträchtlich schlechter, klagt jetzt auch über Taubsein der Arme, besonders der Finger. Ordination: Stypticin. Spirituöse Abreibungen der Extremitäten.

31. X. Blutung geringer; aber subjectiv und objectiv zunehmende Schwäche.

1. XI. 35 % Hglb., 1 340 000 rote, 3100 weisse Blutkörperchen.

Im gefärbten Präparat keine kernhaltigen roten Blutkörperchen, prozentuales Ueberwiegen der Lymphocyten. — Appetit gering. — Im Stuhl kein Befund.

Ordination: Rp. Ferratin.
Kal. carbon. āā 0,5
DS. 3 mal täglich 1 Pulver.

4. XI. Patientin klagt wieder über Parästhesien. Objectiv ist die Sensibilität intakt, das Lagegefühl unsicher. In den oberen Extremitäten keine Ataxie, dagegen leichte Ataxie der Beine. — Menstruation beendet.

3. XI. Nachts Erbrechen. Im Erbrochenen keine freie Salzsäure. Appetit gering, starke allgemeine Mattigkeit. — Urin ohne Eiweiss und Zucker.

11. XI. Patientin hat das Gefühl, als ob ihre Finger etwas angeschwollen wären. Objectiv geringes Oedem der Augenlider und Unterschenkel. — Im Urin Spuren von Eiweiss. — Patellarreflexe nicht auslösbar. Sensibilität überall sehr herabgesetzt. Ataxie nur sehr gering. — Blutbefund: 40 % Hglb., 1 500 000 rote, 2800 weisse Blutkörperchen. Keine kernhaltigen roten Blutkörperchen; starke Poikilocytose.

18. XI. Subjectiv hat sich das Allgemeinbefinden verschlechtert. Patientin klagt über vermehrtes Taubsein und Kribbeln in Händen und Füssen, über Druck in der Magengegend und Andeutung von Gürtelgefühl. Objektiv ist das

Abdomen etwas aufgetrieben; überall tympanitischer Schall. Keine Plätschergeräusche. Magengegend etwas druckempfindlich.

36% Hglb., 1 140 000 rote Blutkörperchen. Ordination: Injektion von 0,05 Natr. cacodylic. täglich.

25. XI. Appetit äusserst gering. Patientin klagt über Kopfschmerzen. — Befund im ganzen unverändert. — Im Urin wieder Spuren von Eiweiss. — 30% Hglb., 900 000 rote Blutkörperchen.

27. XI. Menstruation wieder aufgetreten in mässigem Grade. Ordination: Ergotin. - Die Cacodylinjektionen werden gut vertragen.

1. XII. Status: Haut gelblich fahl, keinerlei Exanthem. Lippen livide. Zunge etwas belegt. — Thorax bewegt sich gleichmässig bei der Atmung. In pulmonibus kein abnormer Befund. Cor.: Dämpfungsgrenzen: linker Sternalrand, oberer Rand der IV. Rippe, Spitzenstoss im V. Interkostalraum einwärts von der Mammillarlinie. An der Spitze hört man ein nach der Basis zu leiser werdendes, weiches systolisches Blasen. II. Pulmonalton ist nicht accentuiert. Puls 92, regelmässig, ziemlich kräftig.

Abdomen ist nicht aufgetrieben. Im l. Hypochondrium leichte Druckempfindlichkeit Ueberall tympanitischer Schall, abhängige Partien nicht gedämpft. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, ist nicht palpabel, desgleichen die Milz.

Im Urin Spuren von Eiweiss, kein Zucker.

Nervensystem: Die Pupillen reagieren prompt auf Lichteinfall. Gehirnnerven intakt. Reflexe der oberen Extremität vorhanden, ebenso Bauchdeckenreflexe. Patellarreflex links angedeutet, rechts nicht auslösbar. Plantarreflexe vorhanden. Kein Fussklonus. Kein Babinski'sches Zeichen. Geringe

Ataxie der oberen und unteren Extremitäten. Sensibilität leicht herabgesetzt, Berührungen werden jedoch prompt lokalisiert.

Menstruation wieder beendet. — Subjektiv noch immer grosses Schwächegefühl und Taubsein der Finger und Beine.

34% Hglb., 1 200 000 rote Blutkörperchen.

9. XII. Blutbefund unverändert. — Patientin fühlt sich zuweilen, besonders morgens, viel wohler, ermüdet aber rasch. Abends ist sie zuweilen leicht verwirrt, „es fehlen ihr die Gedanken". Appetit gering. Stuhlgang nur auf Einläufe.

Im Urin kein Eiweiss mehr.

17. XII. Status idem wie am 1. XII.

34% Hglb., 1 740 000 rote Blutkörperchen.

Patientin wird auf dringenden Wunsch entlassen.

1. I. 06. Nach einer freundlichen Mitteilung des jetzigen behandelnden Arztes, Herrn Dr. Kraemer, Dortmund, ist das Allgemeinbefinden und der Appetit der Patientin leidlich. Es besteht kein Fieber, kein Milztumor, keine Blutung. Paraesthesien sind noch vorhanden. Patellarreflexe und alle übrigen Reflexe sind auslösbar.

Blutbefund:

20% Hglb., 1 200 000 rote, 5000 weisse Blutkörperchen. Im gefärbten Präparat sieht man starke Poikilocytose, nicht sehr ausgeprägte Polychromatophilie, viele Makrocyten, nicht sehr reichliche Normoblasten, vereinzelte Megaloblasten. — Leichte Cystitis.

Die Behandlung besteht in Arsycodylinjektionen und Darreichung von Pancreon per os.

Aus den vorstehenden beiden Krankengeschichten wie aus den Beobachtungen aller Autoren, welche bisher die Knochenmarkstherapie bei progressiver perniciöser Anämie versucht haben, geht hervor, dass diese Behandlungsmethode keinen Anspruch darauf erheben kann, als spezifisch zu gelten.

Immerhin konnte man besonders in dem ersten Fall sich doch des Eindrucks nicht erwehren, dass die Besserung in dem Befinden der sehr schwer kranken Frau mit der Verabreichung des Knochenmarks zusammenfiel. Es ist ja allerdings nicht Knochenmark allein gegeben worden, sondern es wurden auch sonstige diätetische Massnahmen und Arsenpräparate angewandt, weil man bei einem so schweren Krankheitsbild selbstverständlich jedes Mittel, von dem man sich Erfolg versprechen zu können glaubt, benutzen soll. Allein erst nachdem die Knochenmarksbehandlung eingeleitet war, trat ein deutlicher Umschwung zum Besseren ein. Selbstverständlich kann es sich dabei auch um eine der gewöhnlichen spontanen Remissionen gehandelt haben.

Im II. Fall war der Erfolg nicht so deutlich. Immerhin darf man wohl bei diesen schweren Anämieformen stets einen Versuch mit der Knochenmarkstherapie, die ja sicherlich nichts schaden kann, machen; und zwar scheint es ratsam, das Mark in Gelatinekapseln zu geben, da sonst leicht Widerwillen gegen die Medikation eintritt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Matthes auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit und das grosse Interesse, das er ihr entgegengebracht hat, sowie für die liebenswürdige Erlaubnis zur Veröffentlichung der Krankengeschichten.

Literatur.

Ahlfeld, Lehrbuch der Geburtshilfe, Leipzig 1898.

Aubertin, Les réactions sanguines dans les anémies graves, symptomatiques et cryptogénétiques. Thèse de Paris. 1905. cit. n. Folia haematologica 1906, No. 2.

Barrs, A case of idiopathic pernicious anaemia, in which arsenical palsy had been induced, treated by bone-marrow. Brit. med. journ. 1895, Bd. 1.

Bettmann, Ueber den Einfluss des Arseniks auf das Blut und Knochenmark des Kaninchens. Zieglers Beitr. 1898. Bd. 23.

Biermer, Correspondenzblatt für schweiz. Aerzte. 1872, No. 1.

Birch-Hirschfeld, Ueber schwere anämische Zustände. XI. Kongress für innere Medizin 1892.

Bloch, Zur Klinik und Pathologie der Biermer'schen progressiven Anämie. Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 77, 1903.

Brunton, A case of pernicious anaemia showing marked improvement under arsenic and bone-marrow. Lancet. Jan. 14. 1905, cit. n. Folia haematologica, 1905, No. 5.

Bumm, Grundriss zum Studium der Geburtshilfe, Wiesbaden 1902.

Caruso, Ueber Anämie in der Schwangerschaft, Volkmanns Vorträge No. 378, 1904.

Dieballa, Beitrag zur Therapie der perniciösen Anämie. Zeitschr. für klin. Med. 1896, Bd. 31.

Drummond, A case of pernicious anaemia treated with bone-marrow. Brit. med. journ 1895, Bd. 1.

Ehrlich, Ueber schwere anämische Zustände. XI. Kongress für innere Medizin 1892.

Ehrlich und Lazarus, Die Anämie I. in Nothnagel, Spec. Pathologie und Therapie. Bd. VIII. Wien 1901.

Eichhorst, Die progressive perniciöse Anämie, Leipzig 1878.

Elder und Matthew, Pernicious anaemia following parturition. Lancet. Aug. 8. 1903 cit. n. Fol. haematol. 1904. No. 1.

Ewald, Ueber eine unmittelbar lebensrettende Transfusion bei schwerster chronischer Anämie. Berl. klin. Wochenschrift, 1895, No. 45 und 1896, No. 10.

Faber und Bloch, Ueber die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der perniciösen Anämie und über die sogenannte Darmatrophie. Zeitschr für klin. Med. 1900, Bd. 40.

Fraser, Bone-marrow in the treatment of pernicious anaemia. Brit. med. journ. 1894, jun. 2.

Gautier, Cacodylsäure und ihre Salze. Revue de Thér. méd.-chir. 1. Jul. 1899, Ref.: Deutsche Medicinal-Zeitung 1899.

E. Grawitz, Zur Frage der enterogenen Entstehung schwerer Anämien. Berl. klin. Wochensch. 1901, No. 24.

— Ueber tödlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache. Berl. klin. Wochenschr. 1903, No. 25/26.

— Neuere Erfahrungen über die Therapie der perniciösen Anämien. Deutsche med. Wochenschr. 1904, No. 30/31.

Gulland und Goodall, Pernicious anaemia: A histological study of seventeen cases. Journ. of pathology and bacteriol. X. 2 jan 1905. cit n. Fol. haematol. 1905, No. 5.

Gusserow, Ueber hochgradigste Anämie Schwangerer. Arch. für Gynaekologie 1871.

Haarth, Zur Aetiologie und Behandlung der progressiven perniciösen Anämie. Inaug.-Diss. Jena, 1896.

Hayem, La forme anémique du cancer de l'estomac. Arch. génér. de méd. Oct. 1904 cit. n. Fol. haematol. 1905 No. 5.

Honigmann, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung von Sauerstoffinhalationen auf den Organismus. Zeitschr. für klin. Med. 1891, Bd. 19.

v. Hösslin, Ueber den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. Münchn. med. Wochenschr. 1890 No. 38/39.

Hunter, Further observations on pernicious anaemia. Lancet 1900. Jan. 27. cit. n. Grawitz.

O. Israel, Ueber die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berl. klin. Wochenschr. 1890 No. 29.

Klebs, Diskussion zum Referat: „Ueber schwere anämische Zustände". XI. Kongress f. inn. Med. 1892.

Koch, Ueber Veränderungen an Magen und Darm bei der perniciösen Anämie. Inaug.-Dissert. Berlin. 1898. cit. n. Lazarus.

Krokiewicz, Beitrag zur Lehre von der Anaemia perniciosa progressiva idiopathica. Münchn. med. Wochenschr. 1903, No. 19.

A. Lazarus, Die Anämie II. in Nothnagel, Spec. Pathologie und Therapie, Bd. VIII. Wien 1901.

Leichtenstern, Einiges über Ankylostoma duodenale. Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 26—32.

Ankylostoma duodenale. Wiener klinische Rundschau, 1898. No. 23—47.

Litten und Michaelis, Zur Theorie der perniciösen Anämie. Fortschr. der Med. XXII. 1904. No. 36.

Lucatello, Ueber die Wirkung der Antikörper in der Behandlung essentieller Anämien, XIV. Kongress für innere Medizin. 1904.

Mamlock, Zur Behandlung der Anämien, Zeitschr. für diätet. und physikal. Therapie. Bd. VII.

Maragliano, cit. n. Litten u. Michaelis.

Martius, Ueber die Beziehung der Achylie zur perniciösen Anämie. Medic. Klinik. 1904 No. 1.

Martius und Lubarsch, Achylia gastrica, Leipzig und Wien 1897. cit. n. Lazarus.

Ménétrier, Aubertin und Bloch, Soc. méd. des hôpit. 7. u. 13. IV. 1905. Tribune médicale. 22. IV. 05. cit. n. Fol. haem. 1906. No. 2.

Fr. Müller, Zur Aetiologie der perniciösen Anämie, Charité-Annal. 1889. Bd. 14.

H. Müller, Die progressive perniciöse Anämie. Inaug.-Dissert. Zürich. 1877. cit. n. Lazarus.

Naegeli, Ueber perniciöse Anämie und deren Diagnose. Wien. med. Wochenschr. 1903. No. 34.

Naegeli. Ueber die Behandlung der progressiven perniciösen Anämie. Medic. Klinik 1904. No. 2.

Pappenheim, Beobachtungen über das Verhalten des Knochenmarks beim Winterschlaf in besonderem Hinblick auf die Vorgänge der Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med. 1901 Bd. 43.

— Folia haematologica 1904. S. 286. Anm. u. 1905. No. 5.

Pepper und Stengel, Der gastrointestinale Ursprung der perniciösen Anämie, XIV. Kongress für inn. Med. in Rom. 1896.

Pfeiffer und Marx vergl. Wassermann.

Quincke, Ueber perniciöse Anämie. Volkmann's Vortr. 1876. No. 100.

— Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1877. Bd. 20.

— Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv für klin. Med. 1883. Bd. 33.

Reckzeh, Ueber die durch das Alter des Organismus bedingten Verschiedenheiten der experimentell erzeugten Blutgiftanämien. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 54.

Rumpf, Zur Kenntnis der perniciösen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1901 No. 18.

Schaumann, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalusanämie. Helsingfors 1894.

— und Tallqvist, Ueber die blutkörperchenauflösende Eigenschaft des breiten Bandwurmes. Deutsch. med. Wochenschr. 1898. No. 20.

Schoenenberger, Der Einfluss des Lichtes auf den tierischen Organismus, nebst Untersuchungen über Veränderungen des Blutes bei Lichtabschluss. Inaug.-Diss. Berlin 1898. cit. n. Lazarus.

Senator, Zur Kenntnis und Behandlung der Anämien. Berl. klin. Wochenschr. 1900 No. 30.

Senator und Zuntz, Untersuchungen an 2 hungernden Menschen. Virch. Archiv. 1893. Bd. 131.

Stern, Ueber Desinfektion des Darmkanals. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten 1892. Bd. 12.

Syllaba, Ueber die Pathogenese der perniciösen Anämie. Beitrag zu ihrer Kenntnis. Sbornik klinicky. Bd. I. u. II. cit. n. Fol. haematol. 1904. p. 283 und 1906, p. 120.

Villebrun, Le cancer de l'estomac à forme anémique. Thèse de Paris. Nov. 1904 cit. n. Fol. haem. 1905. No. 5.

C. Voit, Gewicht der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes. Zeitschr. f. Biol. 1894 Bd. 30.

Warfvinge, Ars berättelse fran. Sabbatsbergs sjukhus i Stockholm for 97/98. 1899. cit. n. Schmidt's Jahrb. Bd. 267.

Wassermann, Antitoxische Sera in Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. IV. Jena. 1904. vergl. auch Friedberger, daselbst.

Weigl, Ein Fall von perniciöser Anämie. Inaug.-Diss. München. 1893. cit. n. Lazarus.

Weil, Zur Kalibehandlung der Anämien. Fortschr. der Medizin. XIX. 1901.

Lebenslauf.

Ich, Helmuth Joseph, Sohn des Bankiers Moritz Joseph zu Halberstadt, wurde am 9. März 1881 in Leipzig geboren. Ich besuchte bis zu meinem 12. Lebensjahre die Israelitische Schule, dann das Kgl. Domgymnasium zu Halberstadt, das ich Ostern 1900 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich besuchte dann im Sommersemester 1900 und im Wintersemester 1900/01 die Universität Berlin, widmete mich in den nächsten beiden Semestern dem Studium der Medizin in Strassburg i./E., in den folgenden beiden in München. Im Sommersemester 1903 studierte ich nochmals in Berlin und beendete meine Studienzeit im Wintersemester 1903/04 und im Sommersemester 1904 in Halle a./S. Im März 1905 beendete ich die ärztliche Prüfung in Halle a./S. und besuche jetzt seit dem 1. Mai 1905 die Kölner Akademie für praktische Medizin, wo ich als Praktikant auf der inneren Station des Augustahospitals und der chirurgischen Abteilung des Bürgerhospitals arbeitete.